

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N° 98

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Izzeddine MISRI

Né en 1913, à Istamboul (Turquie).

Présentée et soutenue publiquement le 5 JUIN 1943 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LAMIDE NICOTINIQUE

Présent : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MISRI.**

Prénom : **Izzeddine.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

MISRI (Izzeddine). — Contribution à l'étude de l'amide nicotinique. Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

MISRI (Izzeddine). — Contribution à l'étude de l'amide nicotinique. Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

MISRI (Izzeddine). — Contribution à l'étude de l'amide nicotinique. Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

MISRI (Izzeddine). — Contribution à l'étude de l'amide nicotinique. Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 64 p.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Izzeddine MISRI

Né en 1913, à Istamboul (Turquie).

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'AMIDE NICOTINIQUE

Président : M. TANON. Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon RINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Claude VINCENT
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirur-	DE GENNES	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BARIETY	Pathologie	médi-	JOANNON	Hygiène	
	cale.		LACOMME	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LAVIER	Parasitologie.	
BOULIN	Pathologie	médi-	LELONG	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BROUET	Pathologie	médi-	LEMAIRE	Pathologie	expéri-
	cale.			mentale.	
BULLIARD	Histologie.		LENEGRE	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médi-		Pathologie	médi-
	cale.		Mlle J. LEVY	cale.	
CORDIER	Anatomie.		MARCHAL	Pathologie	chirur-
COSTE	Pathologie	médi-		gicale.	
	gicale.		MENEGAUX	Pathologie	médi-
JOUELAIRE (Roger)	Urologie.			cale.	
DELARUE	Anatomie	patholo-	MOLLARET	Pathologie	médi-
	gique.			cale.	
DELAY	Pathologie	médi-	MOUQUIN	Pathologie	chirur-
	cale.			gicale.	
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophthalmologie.	
DESOILLE	Médecine légale.			Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie	chirur-
DOGNON	Physique.		RICHET	gicale.	
FEVRE	Pathologie	chirur-	SICARD	Pathologie	médi-
	gicale.			cale.	
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirur-	SOULIE	Obstétrique.	
	gicale.			Pathologie	médi-
GALLIARD	Parasitologie.			cale.	
GARCIN	Pathologie	médi-	SUREAU	Pathologie	chirur-
	cale.			gicale.	
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	patholo-	TURPIN	Pathologie	chirur-
	gique.			cale.	
			WILMOTH	Pathologie	médi-
				cale.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie	HUGUENIN	Anatomie
	gicale.		Patholo-
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		gique.
GUENIOT	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
FEITZ-BOYER	Pathologie	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
	gicale.		Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	{	BASSET	{
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	
			Clinique chirurgi- cale.
	Clinique médicale.		

MM.	
ECALLE	{
VIGNES	
	Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE TRES CHERE
DE MA MERE

A MON PERE

*Mon premier maître dont le
but principal était l'instruction
de ses enfants.*

A MA SŒUR ET MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
Professeur de Clinique Coloniale
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire
le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Nous lui exprimons toute no-
tre gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET
Médecin de l'Hôpital Broussais

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN
Accoucheur de l'Hôpital Saint-Antoine

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

MONSIEUR LE PROFESSEUR VELTER
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE
Médecin de l'Asile Sainte-Anne

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

INTRODUCTION

L'évolution de nos connaissances sur la vitamine antipellagreuse s'est faite de façon notablement différente de celle des autres vitamines. Alors que la thiamine, le calciférol, l'acide ascorbique n'ont été définis, en tant qu'espèces chimiques qu'après de longues recherches physiologiques et biochimiques ayant démontré la nécessité de leur apport par l'alimentation, la vitamine PP était parfaitement connue des chimistes bien avant qu'on la soupçonnât d'être un de ces principes alimentaires actifs à doses très faibles, indispensables au fonctionnement des organismes et dont l'absence engendre des troubles carentiels.

L'étude biochimique de l'amide nicotinique est avant tout l'œuvre des savants américains, groupés autour de J. GOLDBERGER, qui, après 15 ans de recherches patientes ont démontré la nature carentielle de la pellagre et l'existence, dans certains aliments, d'un facteur antipellagreu, qu'ELVEHJEM et ses collaborateurs sont parvenus à définir chimiquement. Dès lors, les biochimistes et les cliniciens collaborant dans l'étude de la dernière venue parmi les vitamines démontrent son activité thérapeutique remarquable et découvrent à côté de la grande avitaminose PP, la pel-

lagre, une multitude d'avitaminoses nicotiniques larvées ou frustes, dont la nature carentielle est signée par l'épreuve du traitement.

Mais là ne se limite pas l'intérêt de l'amide nicotinique, car, elle fait partie des co-enzymes I et II, dont l'importance dans le métabolisme intermédiaire, connue depuis WARBURG est considérable. De ce fait, l'amide de l'acide β pyridine carbonique peut être considérée comme un des facteurs indispensables d'un des processus les plus généraux du métabolisme de tous les organismes : le transport d'hydrogène.

Nous voudrions, dans la présente étude, résumer l'état actuel de nos connaissances sur cette question si neuve et si intéressante à la fois.

Après un rappel sommaire des travaux dont découlent nos connaissances, nous exposerons d'abord l'histoire chimique et biochimique de la vitamine PP, ensuite, ses effets sur l'organisme.

L'étude des avitaminoses nicotiniques est indissolublement liée à celle de la vitamine antipellagreuse. Nous insisterons non pas tant sur la pellagre classique qui n'est à l'heure actuelle qu'une rareté en France, mais surtout sur les autres formes de cette avitaminose, dont l'éclosion a été malheureusement favorisée par le déséquilibre alimentaire actuel.

Un dernier chapitre sera consacré aux modalités de l'application thérapeutique de la vitamine PP.

HISTORIQUE

C'est en 1867 que le chimiste allemand C. HUBER isole parmi les produits d'oxydation de la nicotine un corps de formule brute $C_6H_5O_2N$ que l'analyse montra être l'acide pyridine β carbonique. Il a fallu exactement 70 ans pour que la nature vitaminique du composé ainsi défini soit reconnue (1937).

Trente ans après le travail de HUBER, les expériences fondamentales de EIJKMAN (1897) établissent l'existence de maladies par carence et ouvrent une nouvelle voie, dans laquelle s'engagent les médecins et les biochimistes.

Au cours d'études sur le béri-béri, SUZUKI, SHIMAMUVA et ODAKE isolent l'acide nicotinique des polissures de riz (1912). L'année d'après FRANK retrouve ce corps à l'occasion d'une tentative d'isolement de la vitamine antinévritique et soupçonne son rôle métabolique. Mais il reconnaît que l'acide nicotinique ne possède pas de propriétés antinévritiques et abandonne son étude. WILLIAMS (1917) confirme son inefficacité absolue dans le béri-béri.

En 1917 THJOTTA et AVERY décrivent un facteur

de croissance, thermolabile, nécessaire au développement du bacille de Pfeiffer, dont les rapports avec le composé qui nous intéresse ici ne seront précisés que 20 ans plus tard.

A partir de 1920, un groupe de médecins nord-américains dont GOLDBERGER, WHEELER et BLACKSTOCK orientent leurs recherches vers la mise en évidence d'une étiologie carencielle de la pellagre.

En 1924, GOLDBERGER et TANNER montrent que la maladie du chien connue sous le nom de black-tongue est identique à la pellagre humaine et mettent ainsi entre les mains des expérimentateurs un réactif précis pour l'étude des traitements antipellagreux. L'étude des divers régimes alimentaires montra bientôt l'existence dans la levure, le jaune d'œuf, le muscle, l'existence d'une substance susceptible de guérir la maladie du chien et celle de l'homme.

En 1930 GOLDBERGER et SEBRELL trouvent des quantités importantes de facteur PP (pellagra preventing) dans le foie de porc bouilli ainsi que dans un extrait de foie de MINOT. 7 ans plus tard, ELVEHJEM, MADDEN, STRONG et WOOLEY isolent des extraits de foie une substance qui n'était autre que l'amide de l'acide nicotinique. Ils démontrent que l'amide nicotinique, ainsi que l'acide nicotinique guérissent la black-tongue du chien, et émettent l'hypothèse d'une efficacité de ces composés dans la pellagre humaine.

Dans des publications retentissantes, SPIES, COSPER et BLANKENHORN (1937), SMITH, RUFFE; MARJOLIN, HELMER, FRASER et DAFT... etc..., établissent l'activité surprenante de l'acide nicotinique chez l'homme pellagreux et inaugurent toute une série d'études cliniques et thérapeutiques.

L'intervention de l'acide nicotinique dans le métabolisme cellulaire était démontré depuis les travaux de WARBURG, CHRISTIAN, GRIESER, V. EULER, qui purent isoler les coenzymes I et II à l'état pur et élucider le mécanisme de leur action (1934-36).

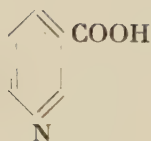
A. et M. LWOFF identifient le facteur V de TUMOTTA et AVERY avec les coenzymes I et II et montrent que leur carence se traduit par une diminution considérable du métabolisme aérobie et anaérobie (1936).

Il résulte d'autre part, des études de KERIGHT (1937) que l'acide nicotinique est indispensable à la croissance du staphylocoque.

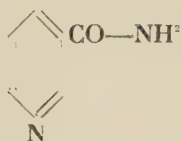
Dès lors, la nature vitaminique de l'acide de nicotinique est établie et les études cliniques se font extrêmement nombreuses. Elles portent d'une part sur la grande avitaminose PP, la pellagre, dans les pays où celle-ci est endémique, d'autre part, sur les petites carences, qui étaient passées inaperçues ou avaient donné lieu à de multiples erreurs de diagnostic.

En France, l'avitaminose PP, qui n'existait pour ainsi dire pas en 1939, a subi du fait des restrictions

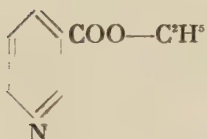
alimentaires actuelles une recrudescence notable et les nombreux cas publiés tout récemment en témoignent.



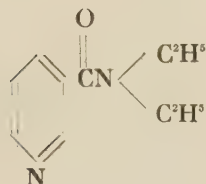
Acide nicotinique



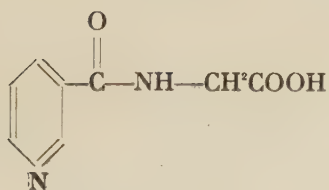
Amide nicotinique



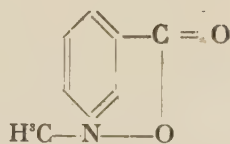
Nicotinate d'éthyle



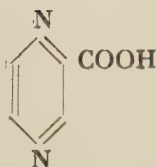
Coramine



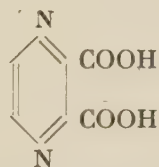
Acide nicotinurique



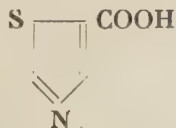
Trigouelline



Acide pyrazine-3
carbonique



Acide pyrazine-2-3
dicarbonique



Acide thiazol β carbonique

ETUDE BIOCHIMIQUE DE LA VITAMINE PP

Caractères généraux. — L'amide nicotinique se présente sous forme de cristaux incolores, solubles dans l'eau, insolubles dans les lipides et leurs solvants. Thermostables, ces cristaux fondent à 122°.

L'acide nicotinique est lui aussi cristallisé et stable à la chaleur. Il fond à 236°.

Constitution chimique. — Le noyau fondamental des deux composés est la pyridine, composé hétérocyclique de formule C_5H_5N . La substitution d'un hydrogène en position β par un carboxyle donne l'acide nicotinique dont l'amide est la nicotamide.

Sources d'acide nicotinique. — Dans la nature on rencontre surtout l'amide nicotinique, qui semble être la forme sous laquelle l'acide est mis en réserve par l'organisme. Le muscle en contient en moyenne 4,5 mgr. pour 100 gr., le jaune d'œuf 3,5 mgr., le foie 17 mgr., la levure de bière séchée 50 mgr., le lait de vache 0,3 mgr. pour 100 cc. La préparation industrielle se fait par oxydation de la nicotine.

Dosage. — Les méthodes colorimétriques proposées reposent sur une réaction décrite par KOENIG

(1904) ; mis en présence de bromure de cyanogène, CN Br , et d'une amine aromatique, les dérivés de la pyridine donnent une coloration qui varie suivant la nature de l'amine employée, du jaune au violet. Cette réaction n'est pas extrêmement favorable au dosage, car elle est instable.

Une technique récente et qui supprime cet inconvénient est due à BAUDIER et HALD. L'acide nicotinique est additionné de bromure de cyanogène et de métol (sulfate de para-méthylaminophénol). Il en résulte une coloration jaune, dont l'intensité est apprécié au photomètre graduel de Pulfrich.

L'application de cette réaction, très sensible (5, 10-3 mg peuvent être décelés) à l'amide nicotinique des milieux biologiques rencontre de sérieuses difficultés, car l'hydrolyse par la sonde à chaud ou par l'ébullition prolongée aboutit à une masse fortement colorée, qu'il faut décolorer et désalbuminer avant tout dosage, ce qui n'est pas sans introduire de sérieuses causes d'erreur.

Les cliniciens français préfèrent une méthode de dosage biologique dont nous exposerons ci-dessous le principe.

Place de l'amide nicotinique dans la classification des vitamines :

L'extrême diversité chimique des vitamines est trop connue pour être rappelée ici. On les classe à l'heure

actuelle suivant leur solubilité, en vitamines hydrosolubles et liposolubles. A ce point de vue, la vitamine PP se range dans la première catégorie, à côté des vitamines B et C.

Elle a été confondue pendant longtemps avec la vitamine B2 ou lactoflavine, mais en est totalement différente.

Il faut également la distinguer de la vitamine P qui est une flavonal.

Dans la levure de bière, où elle coexiste avec les autres vitamines du groupe B, on l'isole facilement en raison de sa thermostabilité (SMITH, MARGOLIS, MARGOLIS).

Spécificité d'action de la vitamine PP.

La vitamine PP est utilisée par tous les organismes pour la synthèse des coenzymes I et II. On est donc en droit de considérer comme la véritable vitamine antipellagreuse la forme sous laquelle elle se trouve dans ces corps, savoir la nicotamide. Cependant, des substances autres que l'amide nicotinique peuvent jouer le rôle vitaminique, grâce au fait que l'organisme les transforme en nicotamide. C'est ainsi que *Proteus vulgaris* peut utiliser à côté de l'acide nicotinique et de la nicotamide le nicotinate d'éthyle, l'acide nicotinurique, la diéthylamide de l'acide nicotinique, la méthyl II pyridine, les méthylchlorures de l'acide nicotinique

et de la nicotamide, l'acide pyridine 2-3. dicarbonique, et dans une certaine mesure l'acide pyridine 4- carbonique. Chez le chien atteint de black-tongue, l'acide nicotinique, la nicotamide et le nicotinate d'éthyle se montrent d'une activité à peu près égale. La méthylamide de l'acide nicotinique, sa diéthylamide (coramine), l'acide nicotinurique, le glucosido-iodure de l'acide nicotinique sont un peu moins efficaces. Des acides pyrazinecarboniques possèdent également une certaine activité contre la maladie du chien, bien que leur noyau contienne 2 atomes d'azote au lieu d'un. Même l'acide thiazol-5-carbonique agirait dans le même sens. Chez l'homme atteint de pellagre l'acide et l'amide nicotinique donnent les meilleurs résultats, mais une amélioration peut être obtenue par le nicotinate d'éthyle la coramine les acides pyrazine-3 carbonique et pyraziné 2-3 dicarbonique.

L'action des dérivés pyraziniques est toujours moindre que celle des composés de la pyridine; chez le chien, ils ne guérissent que les cas légers de black-tongue.

Quant aux dérivés thiazol leur action est très faible chez le chien. Ces faits ne sont que d'un intérêt théorique, car seuls l'acide et l'amide nicotinique sont utilisés en pratique.

La spécificité de la vitamine PP n'est donc pas très étroite et on peut parler d'action vitaminique de

groupe, toute une série de composés de la pyridine ont en effet une action physiologique du même ordre que la nicotamide. Cette spécificité de groupe existe d'ailleurs pour d'autres vitamines, en particulier pour la vitamine C et D.

L'amide nicotinique n'est pas une provitamine.

LE ROLE DE LA VITAMINE PP DANS LE METABOLISME CELLULAIRE

C'est surtout par les études de biologie microbienne que l'on connaît l'intervention de l'amide nicotinique dans le fonctionnement de la cellule vivante.

On sait grâce aux travaux de KNIGHT, LAUDY, LWOFF que le noyau nicotinique favorise la croissance du staphylocoque doré. Elle fait partie du facteur V pour la croissance de *Hemophilus influenzae* (bacille de Pfeiffer). Le noyau nicotinique est le seul facteur de croissance pour *Proteus vulgaris*.

Ces faits s'expliquent en tenant compte de la place que tient l'amide nicotinique dans la constitution des coenzymes I et II, métabolites essentiels, au sens de Fildes.

Au point de vue de la synthèse des coenzymes par l'organisme, 3 cas peuvent être distingués :

— Certains, tels que les végétaux, le coli-bacille, le rat, peuvent faire la synthèse des coenzymes à partir

de la nicotamide endogène; pour eux, la nicotamide aussi bien que les coenzymes sont des métabolites

— D'autres, tels que le staphylocoque, le proteus, le cobaye, le porc, le chien, le singe et l'homme ont besoin d'un apport alimentaire d'amide nicotinique, car ils sont incapables d'en faire la synthèse. Pour eux, elle est donc une vitamine; par contre les coenzymes sont synthétisées dans ces espèces à partir de la nicotamide d'origine alimentaire.

— Dans un troisième groupe, se rangent *Hemophilus influenzae* et *H parainfluenzae*, qui sont incapables de faire la synthèse des coenzymes à partir de l'acide adénylique et de l'amide nicotinique. Pour eux, c'est donc l'ensemble ou coenzyme (I et II) qui est une vitamine (facteur V).

Le besoin d'une vitamine complexe apparaît ainsi par étapes successives, depuis les êtres qui font sa synthèse de toutes pièces, jusqu'à ceux qui sont incapables de la faire, avec comme intermédiaires les espèces qui la font partiellement.

Les coenzymes agissent comme transporteurs d'hydrogène activé par certaines deshydrogénases.

En carencant *Hemophilus influenzae* en coenzyme, on constate que les bactéries carencées perdent la faculté de deshydrogéner le glucose, l'acide pyruvique, les amino-acides. Il y a un arrêt pour ainsi dire total du métabolisme de l'hydrogène, tant aérobie

qu'anaérobie. Or, en fournissant aux bactéries carencées du coenzyme, le retour à la normale du métabolisme se fait en 20 secondes (A. et M. LWOFF). MOREL constate des phénomènes analogues chez *Proteus vulgaris* carencé en nicotamide.

La rapidité de la cessation des troubles métaboliques permet de comprendre que l'amélioration de la pellagre humaine traitée par la vitamine PP puisse se faire au bout d'un temps très court.

D'après les conceptions modernes les vitamines représenteraient soit des enzymes soit des parties constitutantes des coenzymes; elles fonctionneraient donc comme des catalyseurs et devraient se retrouver intactes à la fin des réactions qu'elles favorisent. Dans ces conditions, un organisme ayant achevé sa croissance ne devrait pas manifester de besoin en vitamines; or, les besoins en vitamines existent chez l'animal adulte, ce que l'on tend à expliquer par une certaine usure, liée au fait que les substances en question ne fonctionnent pas comme des catalyseurs au sens idéal du mot.

En effet A. et M. LWOFF ont mis en évidence pour *Hemophilus parainfluenzae* une usure des coenzymes I et II, liée au fonctionnement même des coenzymes. De même, M. MOREL a constaté une usure de la nicotinamide chez *Proteus vulgaris*.

LWOFF explique cette usure par des « erreurs de réaction » entraînant une formation de composés qui

ne sont plus utilisables dans le cycle des oxydations et des réductions que subissent les coenzymes. L'intensité de l'usure représenterait la probabilité de la production de ces réactions anormales; d'après MOREL, l'usure de la nicotamide par *Proteus vulgaris* est expliquée si une réaction anormale se produit sur 120.000 oxydations et réductions.

Il est tentant d'admettre que les choses se passent de la même manière chez les Mammifères. Ceci expliquerait l'augmentation des besoins en vitamine PP constatés par SPIES, BEAN et ASHE chez les hyperthyroïdiens et au cours de l'exercice physique. Il est en effet logique de penser que les réactions anormales deviennent plus nombreuses lorsque l'intensité du métabolisme s'accroît.

LES METHODES DE DOSAGE BIOLOGIQUE DE LA VITAMINE PP

Le titrage biologique de la vitamine PP utilise le rôle joué par ce corps dans la croissance des microbes.

VILTER, VILTER et SPIES ajoutent du sang dilué à 1/2.000, 1/4.000, 1/8.000 et 1/12.000 à des cultures de bacille de Pfeiffer. Normalement la croissance des germes est possible dans le milieu additionné de sang dilué à 1/12.000. Chez l'homme pellagreu, la dilution à 1/12.000 est nécessaire pour assurer le dévelop-

pement des germes. Ceci met en évidence des variations des coenzymes qui sont parallèles à celles de la nicotinamidémie.

LWOFF et QUERIDO utilisent l'action de la vitamine PP pour *Proteus vulgaris* pour le dosage de l'amide nicotinique du sang.

Ils opèrent sur le sang dilué, hémolysé, centrifugé et filtré sur bougie qui est mis en présence de cultures de *Proteus vulgaris* sur milieu de Fildes.

On détermine d'une part l'opacité de la culture à l'aide de l'électro-photomètre de Meunier, d'autre part l'opacité du milieu non ensemencé, du milieu additionné de sang, du milieu ensemencé. Soit K l'opacité trouvé; on a : $K - [c + (b - a)] = k N$.

où K est une constante et N le nombre de germes, proportionnel à la teneur du milieu en amide nicotinique.

La marge d'erreur serait de 5 %:

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE PP

Dès la découverte du rôle vitaminique de l'acide et de l'amide nicotinique, les médecins américains ont étudié son action sur l'homme normal.

a) *Réactions cutanées* : après administration d'acide nicotinique, on observe une vasodilatation de la face et du cou, une sensation de chaleur et de picotement au niveau des membres supérieurs. Ces effets se produisent pour des doses très variables. Certains sujets les présentent après ingestion d'une quantité faible (30-50 mgr.) ; chez d'autres, il faut dépasser 100-200 mg. pour les voir apparaître. Au-dessous de 500 mg., cette réaction existe chez tous les individus.

La vasodilatation consécutive à l'administration d'acide nicotinique a fait poser le problème d'une action parasymphomimétrique de ce corps. Les recherches de CUNY, GAYET-HALLION et QUIVY permettent de rejeter cette hypothèse ; l'action de l'acide nicotinique est très différente de celle de l'acétylcholine.

L'étude comparée des effets de l'acide nicotinique et de l'histamine montre également des différences nettes entre ces deux corps.

b) *Action sur le tube digestif* : l'administration d'acide nicotinique entraîne parfois des nausées, des vomissements, des crampes abdominales. Au niveau de l'estomac, il y a hypertonie et hyperpéristaltisme; la sécrétion gastrique est augmentée et l'hyperchlorhydrie nette.

c) *Action sur l'appareil cardio-vasculaire* : certains auteurs ont décrit une tachycardie chez les sujets soumis au traitement nicotinique; en réalité, le retentissement semble être nul chez le sujet normal. Les troubles électrocardiographiques du pellagreu (aplatissement de T₁) rétrocèdent parfois sous l'effet de l'amide nicotinique.

d) *Action sur le système nerveux* : l'amide nicotinique est indispensable au fonctionnement du système nerveux, comme le démontre l'importance des troubles mentaux chez les pellagreu. Elle ne semble pas avoir d'action sur les nerfs périphériques du pellagreu, l'acoustique mis à part.

e) *Action sur l'hématopoïèse* : RHOADS et ses collaborateurs ont découvert chez les animaux atteints de carence nicotinique une fragilité particulière de la moëlle osseuse, se traduisant par la plus grande facilité de la production, des hémopathies toxiques. On a rapproché ce fait des facteurs individuels qui jouent un rôle prépondérant dans l'apparition de certaines maladies du sang (sol hématique de P.-E. WEILL), mais jus-

qu'à présent la preuve d'une intervention de l'amide nicotinique dans ces phénomènes n'est pas encore faite.

TOXICITE DE LA VITAMINE PP

La nicotine est 5.625 fois plus toxique pour la souris. 3.500 fois pour le rat. 778 fois pour le cobaye que l'acide nicotinique.

Avec les doses massives d'acide nicotinique, CHEN, ROSE et ROBBINS observent la mort rapide du chien. A l'autopsie le foie présente des lésions de dégénérescence graisseuse; des hémorragies existent tout le long du tractus digestif; on note des altérations cellulaires au niveau de la corticalité du cerveau et des noyaux gris centraux.

D'après HUNT et RENSTRAW, l'acide nicotinique n'aurait pas d'action sur le système nerveux autonome.

LA VITAMINE PP DANS L'ORGANISME

A) LE TAUX DE LA NICOTAMIDE DANS LES TISSUS ANIMAUX ET VÉGÉTAUX :

De tous les tissus animaux c'est le foie qui contient le plus d'acide nicotinique; le taux moyen est de 17 mg. pour 100 gr. Dans le rein, on trouve, la moyenne, 6 mg. dans le muscle 4-8 mg., dans le myocarde 5 mg., dans les surrénales 5 mg.

L'œuf de poule contient 0 mg. 3 pour 100 gr., le lait de vache une quantité à peu près égale. La levure de bière est extrêmement riche en vitamine PP (48.50 mg. pour 100 gr. de matière sèche).

Pour ce qui est des végétaux, la farine de blé contient 0,5-1 mg. de nicotamide pour 100 gr., la farine de seigle 1,3. la farine de maïs 0,7, le riz environ 2 mg., le soja 4,9 mg. les pommes de terre 4,5-2 mg., les épinards 1 mg. 5.

Il faut noter la teneur particulièrement basse du lait en vitamine antipellagreuse. Ce fait explique la facilité de l'obtention de black-tongue chez le chien nourri exclusivement de lait de vache (RHODS et MIL-

IER) ainsi que l'impossibilité avec cet aliment de prévenir ou de guérir l'affection (HARRIS et KODICEK).

Le lait de femme est également très pauvre en vitamine PP. LWOFF et ses collaborateurs trouvent un taux moyen de 0 mg. 07 pour 100 cc. chez des Parisiennes soumises au régime 1941. Chez des nourrices d'hôpital et dont l'alimentation pouvait être considérée comme normale, la moyenne serait de 0 mg. 09. L'administration de nicotamide per os augmente d'ailleurs le taux de cette substance dans le lait. Après ingestion de 0 gr. 3 d'acide nicotinique, pendant deux jours, la teneur du lait en cette substance s'accroît de 100 % à 200 %.

En pratique il faut se rappeler les faits que voici:

— le foie est particulièrement riche en amide nicotinique.

— le muscle des mammifères, ainsi que la plupart de leurs organes en contiennent en moyenne 4 mg. 5 pour 100 gr.

— les œufs de poule, le lait sont pauvres en vitamine PP.

— la levure en est, par contre, très riche.

— dans les céréales, la majeure partie de la nicotamide est contenue dans le germe et dans les enveloppes, d'où la pauvreté relative de la farine blanche en ce composé. C'est l'orge mondé qui en contient le plus de toutes les graines.

— parmi les légumes, les pommes de terre, les épinards, les petits pois, constituent une source non négligeable de vitamine PP, alors que les légumes verts en sont pauvres, de même que les fruits.

B) LA NICOTINAMIDEMIE

Les dosages de la nicotamide sanguine ont été faits tantôt par la colorimétrie, tantôt à l'aide du test Proteus (QUERIDO, LWOFF et LABASTE). D'une manière générale, les méthodes chimiques donnent des chiffres notablement inférieurs à ceux des méthodes biologiques.

Voici, sous forme de tableau la nicotinamidémie de quelques mammifères exprimée en mgr. pour 100 cc.

Animal	Nicotinamidémie	Auteur
Lapin	0,42	RIBSERT
Chien	0,52	PEARSON
Mouton	0,83	PEARSON
Porc	0,47	PEARSON
Cheval	0,47	KODICEK
Homme	0,80	QUERIDO, LWOFF et LATASTE.

La presque totalité de la nicotinamide sanguine est contenue dans les hématies: 100 cc. de plasma renferment 0 mg. 002-0 mg. 003 de cette substance alors que 100 cc. d'hématies en contiennent 1,6 à 2 mg.

Chez l'homme la valeur normale oscille entre 0,70

et 0,95, avec une moyenne de 0,80, mais LWOFF et ses collaborateurs ont observé des valeurs plus élevées, allant jusqu'à 1,2. Des chiffres situés entre 0,70 et 0,60 sans être franchement pathologiques, doivent donner l'éveil: au-dessous de 0,60 on est en droit de parler l'hyponicotinamidémie anormale.

Il résulte des études de LWOFF que la nicotinamidémie est normale dans toute une série d'affections, dont voici la liste:

Affection cardiaques: endocardite rhumatismale et cardiopathies valvulaires, myocardites scléreuses, hypertension de la ménopause.

Affections pulmonaires: bronchites grippales, asthme, emphysème, pleurésies sérofibrineuses et suppurées, sclérose pulmonaire.

Maladies du sang : anémie de Biermer en traitement, anémies hypochromes, leucémie myéoloïde, maladie de Hodgkin.

Dermatoses : pyodermites, eczéma aigu, urticaire sérique.

Affections du système nerveux: méningite tuberculeuse, paralysie pseudo-bulbaire, maladie de Parkinson .

Maladies du foie: cirrhose hypertrophique, cirrhose pigmentaire, ictère catarrhal, cancer secondaire du foie.

Maladies infectieuses: fièvre typhoïde. fièvre de Malte.

Maladie des glandes endocrines: maladie de Basedow, diabète insipide.

Chez les malades atteints de tumeurs malignes, ROUYER, QUERIDO et LWOFF trouvent plutôt des valeurs nettement supérieures à la normale ou nettement basses, sans qu'on puisse mettre en évidence un rapport quelconque avec le siège, la nature, ou la gravité de la tumeur.

Dans d'autres affections la nicotinamidémie est constamment basse.

Au cours de la plupart des *anémies* on observe des chiffres bas, sans qu'il y ait un rapport avec le nombre des hématies.

Dans la *tuberculose pulmonaire*, la *pneumonie*, la nicotinamidémie est souvent basse.

Si le taux de la nicotinamidémie ne varie pas dans les cirrhoses compensées et les ictères catarrhaux, il est constamment très bas au cours de l'*ictère grave*, et la constatation d'une hyponicotinamidémie chez un malade atteint d'une affection hépatique peut être considérée d'après FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET, LWOFF et QUERIDO, comme un signe de déficience hépatique sévère, au même titre que l'hypocholestérolémie.

Dans le *scorbut*, la nicotinamidémie est tantôt normale, tantôt basse.

Chez les *pellagres*, elle est le plus souvent normale; nous y reviendrons ultérieurement.

L'étude de la nicotinamidémie chez les femmes enceintes mérite une attention toute particulière, car de nombreux auteurs ont insisté sur une diminution de la teneur de l'organisme en vitamines au cours de la grossesse. MENKEN démontre cette déficience pour la vitamine A. STRAUZ et MAC DONALD l'établissent pour l'aneurine. Pour ce qui est de la vitamine PP, il résulte des recherches de LWOFF, QUERIDO DIGONNET et Mlle GARNIER que, dans 72 % des cas la nicotinamidémie de la femme enceinte est anormalement basse. Il existerait un certain parallélisme entre l'état subjectif de la femme et le taux sanguin de la nicotamide.

Le sang du cordon, étudié aussitôt après l'accouchement, est plus riche en amide nicotinique que celui de la mère.

Les variations de la nicotinamidémie à la suite d'administration de vitamine PP ont été étudiées par LWOFF et QUERIDO, en collaboration avec FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET, Justin BESANÇON. Dans presque tous les cas, et quelle que soit la voie d'administration de la vitamine, ces auteurs notent une augmentation du taux sanguin, dont l'importance varie de 25 % à plus de 100 %. L'effet de l'administration de l'acide

nicotinique se manifeste rapidement: trente minutes après l'injection, l'augmentation est très importante (de 0,48 à 2,25 dans un cas) et diminue par la suite. Le passage de la nicotamide dans le sang est donc très rapide, mais en raison de la fixation non moins rapide par les tissus et de l'excrétion urinaire l'élévation n'est pas durable.

C) L'EXCRETION URINAIRE DE LA VITAMINE PP

A la suite d'ingestion d'acide nicotinique, ACKERMANN trouve dans l'urine du chien de l'acide β nicotinurique et de la trigonelline. KOMORI et SENDJU trouvent en plus de l'acide nicotinique libre. Chez le lapin, on ne trouve pas de trigonelline. Chez les oiseaux, l'acide nicotinique est éliminé tel quel.

Le dosage de ces dérivés peut se faire (sauf en ce qui concerne la trigonelline, dont la détermination quantitative est délicate) par les méthodes chimiques ou bien le test Proteus, avant ou après hydrolyse acide. Cette dernière transforme tous les dérivés du groupe en acide nicotinique, d'où les valeurs plus élevées trouvées au dosage après hydrolyse.

Avec LWOFF on appelle excrétion nicotinique urinaire le nombre de milligrammes d'acide nicotinique contenus dans l'urine de vingt-quatre heures, le dosage étant fait après hydrolyse. La valeur normale oscille,

d'après ces auteurs, dans des limites assez larges. La moyenne serait de 4,3 mg.

L'importance de l'excrétion nicotinique urinaire dépend naturellement du régime alimentaire. C'est ainsi que SWAMINATHAN trouve aux Indes des valeurs oscillant autour de 6,77 pour les sujets consommant du blé et de 3,15 pour ceux dont la nourriture se compose avant tout de riz.

Il résulte des études de LATASTE que le test de Proteus appliqué à l'urine donne des résultats différents selon que l'urine est utilisée telle quelle ou après hydrolyse acide. Le simple séjour à l'étuve suffit pour augmenter la teneur de l'urine en facteur de croissance. LATASTE pense que la substance transformée en corps actif pour Proteus n'est ni la trigonelline, ni l'acide nicotinurique. On désigne sous le nom de « coefficient de Lataste » (LWOFF) le rapport acide nicotinique total/acide nicotinique libre. Sa valeur moyenne est de 5,6. Après ingestion de nicotamide il diminue, du fait de l'augmentation de l'acide nicotinique libre. Dans les carences, le coefficient augmente du fait de la diminution de l'acide et de l'amide nicotinique libres, pouvant atteindre des valeurs très élevées (10 ou 11 dans la sprue, la pellagre).

Lorsqu'on administre de la vitamine PP à un sujet, une partie plus ou moins importante (13 % d'après SWAMINATHAN) passe dans l'urine. Mais ceci

n'est vrai que chez les sujets normaux, car l'homme carencé peut fixer la presque totalité de l'amide nicotinique ingérée. On pourra peut-être apprécier cette différence de comportement des sujets pour apprécier le degré de carence.

LES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

A) ETUDE CLINIQUE

Les formes cliniques des avitaminoses nicotiniques sont très nombreuses; à côté de la grande avitaminose, la pellagre, dont l'étiologie a été reconnue grâce aux savants américains, les travaux récents ont montré l'existence d'une multitude de manifestations frustes ou monosymptomatiques, dont l'intérêt théorique et pratique est considérable.

Nous serons extrêmement brefs sur les manifestations cliniques de la pellagre, car il s'agit d'une affection bien connue, longuement décrite dans les traités classiques et qui, malgré tout, n'est qu'exceptionnellement rencontrée en France. Il nous paraît par contre plus utile de rapporter les données principales acquises sur les formes frustes de l'avitaminose nicotinique, car elles sont fréquentes et le médecin risque de les rencontrer à tout moment.

1°) *La pellagre*: individualisée depuis la description de CASPAR CASAL (1730) le « mal de la rose »

sévit tout autour du bassin méditerranéen, en Roumanie, en Amérique tropicale, aux Etats-Unis.

C'est une maladie chronique, évoluant par poussées printanières, qu'on observe surtout dans les classes pauvres de la société.

Les premiers signes sont cutanés: brûlures solaires du dos des mains, avec œdème, craquelures et ulcérations, médaillon pellagreux du cou (collier de Casal), rougeur de la face. L'insolation joue un rôle considérable dans l'apparition des lésions, ce qui n'avait pas échappé aux anciens cliniciens (mal de sole des italiens).

Les muqueuses digestives sont également atteintes: la langue est tuméfiée, douloureuse, les lèvres sont fissurées, il existe une stomatite aphteuse extrêmement pénible. Le malade est tantôt anorexique, tantôt boulimique. La constipation opiniâtre qui est de règle durant la période d'état fait place, à l'approche de la période terminale, à une diarrhée séreuse ou graisseuse. Une rectite peut exister.

Les troubles nerveux s'installent ensuite: la démarche devient ébrieuse ou spasmodique, l'acuité visuelle baisse (amblyopie crépusculaire), le psychisme est atteint et le malheureux malade entre dans la période démentielle, souvent terminée par le suicide, parfois par une infection intercurrente.

Beaucoup d'auteurs avaient soupçonné la nature

carentielle de ces manifestations morbides, notamment leur rapport avec la nourriture presque exclusivement au maïs. En 1920, GOLDBERGER et WHEELER émettent l'hypothèse d'une déficience du régime en une vitamine particulière, que les travaux ultérieurs sont venus confirmer.

Grâce à une étude minutieuse de l'alimentation des pellagreaux, les auteurs américains arrivent à localiser la substance active dans le muscle, le foie, la levure. L'expérimentation sur l'animal est rendue possible par la découverte de la black-tongue du chien, déclenchée au moyen de régimes dont le type est celui de Goldberger :

Farine de maïs blanche	4.000
Farine de pois	500
Caséine de A.-E. de Gloseo	600
Sels	130
Huile de graines de coton	300

En nourrissant des chiens de cette façon, on assiste à l'installation d'un syndrome fait de stomatite très grave, de troubles digestifs, de cachexie, le tout aboutissant à la mort en deux mois environ. Les aliments qui préviennent la maladie du chien se montrent actifs contre celle de l'homme (extrait de foie, levure de bière, etc...). Nous avons rappelé dans l'historique que l'aboutissant de ces travaux a été l'isole-

ment de la nicotamide en tant que facteur anti-pellagreux.

L'activité de la vitamine PP, dans le traitement de la pellagre est considérable. En quelques heures l'état général s'améliore, les troubles psychiques régressent, le fonctionnement digestif reprend. Ces guérisons spectaculaires transforment en quelques jours un moribond en un convalescent rappellent la rapidité avec laquelle des bactéries carencées en nicotamide ou en coenzymes reprennent un métabolisme normal lorsqu'on les met en présence de ces substances.

Cependant, il faut noter que chez la plupart des pellagreux, la carence en vitamine PP n'est pas pure. A côté de ce qui est pellagre à proprement parler et qui régresse par l'administration de nicotamide, la grande majorité de ces malade présente des signes de carence en vitamines du groupe B, tout particulièrement, des symptômes de polynévrite, qui ne sont pas influencés par l'amide nicotinique, mais dont la guérison peut être obtenue par l'aneurine. Ceci explique l'importance du régime alimentaire à côté de la thérapeutique médicamenteuse, chez ces malades.

Signalons, avec SPIES, WALKER et WOODS, la fréquence de la pellagre chez les enfants de pellagreux; ces auteurs se basent pour faire le diagnostic sur les signes suivants:

— Le nourrisson, ou l'enfant, a peu d'appétit, il

mange de façon très irrégulière. La plupart de ces enfants préfèrent les plats sucrés et refusent les autres aliments, d'où un déséquilibre du régime avec baisse de poids.

— Il existe des troubles du caractère : l'enfant est irascible, facilement effrayé, il pleure beaucoup, ne montre pas la curiosité normale de l'enfance, fait peu de progrès à l'école, dort mal, se réveille souvent en pleurant.

— Des symptômes buccaux peuvent exister : hypersensibilité de la langue et des lèvres.

Tous ces signes disparaissent très rapidement après administration de vitamine PP.

2°) *Les formes monosymptomatiques*: Depuis que l'on connaît le rôle vitaminique de l'amide nicotinique, on rattache à l'avitaminose PP des manifestations cutané-muqueuses diverses, des troubles digestifs, des troubles mentaux, dont la nature carentielle, que la clinique permettait de soupçonner est confirmée par l'efficacité remarquable de la thérapeutique par la nicotamide.

1. — *Les formes mentales*: les troubles psychiques tiennent une place importante dans le tableau de la pellagre; s'y joignent des accidents nerveux périphériques, en particulier des polynévrites des membres inférieurs, ainsi que des accès de délirium tremens. Seu-

les les vésamies semblent relever de la carence nicotinique, les polynévrites étant liées à une avitaminose B associée, le delirium tremens, à l'intoxication alcoolique.

Les troubles psychiques peuvent être légers ou au contraire constituer une encéphalopathie grave.

Formes légères: le fonds mental commun de l'avitaminose PP est l'asthénie psychique.

Le sujet est plein d'appréhension, hésite à prendre une décision, se plaint d'une sensation de tête vide. La mémoire du sujet est déficiente; il est insomniaque. Dans son entourage on le prend le plus souvent pour un neurasthénique ou pour un intoxiqué par l'alcool. Mais très souvent l'examen met en évidence d'autres signes de la série nicotinique, tels que la stomatite. Au point de vue humoral, on trouve souvent une petite hyponicotinamidémie; nous y reviendrons. L'enquête étiologique permet en général la mise en évidence d'une carence en viande, œufs et protides d'origine animale. Le test thérapeutique enfin enlève tout doute; après institution du traitement par la nicotamide la guérison des troubles est rapide.

FROSTIG et SPIES proposent la classification suivante des symptômes:

a) *Syndrome élémentaire subjectif:* troubles psycho-sensoriels, à type de perversion sensorielle surtout.

— troubles psycho-moteurs avec instabilité, réaction vive au moindre bruit

— troubles émotionnels, avec irritabilité, appréhension.

b) *Symptômes généraux du système nerveux central*: asthénie, fatigabilité, insomnie, céphalée de type migraineux.

Dans l'ensemble, ces sujets sont des anxieux, avec tendance dépressive.

Formes graves: si la carence est plus importante ou plus prolongée, la fatigue, l'anorexie s'exagèrent, le malade devient très irritable, hypochondriaque, il a souvent des idées de suicide.

Puis la torpeur s'accroît pour aller jusqu'au coma, un peu de rigidité des extrémités apparaît, ainsi que des réflexes de préhension et de succion; l'acuité auditive s'abaisse, le coma devient complet pour aboutir à la mort en quelques jours.

L'encéphalite décrite est responsable de la plupart des cas de mort au cours de la pellagre.

Les diagnostics les plus variés peuvent être soulevés par cet état si particulier: tumeurs cérébrales, encéphalite léthargique, intoxications diverses.

L'efficacité du traitement par l'amide nicotinique est remarquable; la mortalité, qui, en l'absence du traitement, oscille entre 90 et 100 pour 100, tombe à 13 pour 100 lorsqu'on donne de l'amide nicotinique à ces sujets (JOLISSE, BAUMANN, ROSENBLUM).

On comprend donc l'intérêt qu'il y a à reconnaître l'étiologie de pareils états: les éléments du diagnostic seront l'interrogatoire qui saura insister sur le régime alimentaire et l'intoxication alcoolique, la recherche des autres signes nicotiniques (pellagre digestive ou cutanées), ainsi que l'épreuve du traitement.

2. — *Les formes digestives*: tous les segments de l'appareil digestif peuvent être touchés par l'anicotino-se; on peut donc distinguer des formes buccales, gastriques, intestinales, rectale.

Forme buccale: la *glossite* de l'avitaminose PP est assez caractéristique: la langue est rouge et sèche, avec parfois quelques fissures: elle est parfois saburrale au milieu.

La stomatite aphtoïde de la maladie sera facile à diagnostiquer: les éléments de couleur plus grise que l'aphte banal, sont en général multiples. L'examen bactériologique y révèle l'association fusospirillaire. D'une ténacité désespérante, ces aphtes gênent le malade pendant des mois et des mois (deux ans dans l'observation de Cachera). Tous les traitements échouent sauf un seul: l'administration de vitamine PP.

Glossite et stomatite peuvent être isolées ou associées.

Formes gastriques: la dyspepsie est un signe habituel de la pellagre. On peut rencontrer des manifesta-

tions gastriques isolées. Le sujet se plaint en général de pyrosis, avec ballonnement épigastrique, les vomissements sont plus rares. Le chimisme gastrique est perturbé: il y a hyposécrétion et hypo voire anachlorhydrie. L'examen microscopique du liquide de tubage montre beaucoup de leucocytes et de cellules épithéliales. L'atonie gastrique décrite déjà par BABES après insufflation de l'estomac est confirmée à l'examen radiologique.

La gastroscopie montre un certain degré d'hypertonie sans hyperkinésie; la muqueuse est pâle, sale, pultacée, œdémateuse, d'aspect fragile (JUSTIN BESANÇON, MONTIER, PERGOLA).

Formes intestinales: la fonction intestinale est toujours perturbée au cours de la pellagre, dans les formes chroniques avec porphyrurie la constipation est de règle. A la période préterminale de la maladie elle se trouve remplacée par de la diarrhée.

Formes rectales: l'examen rectoscopique montre en général chez ces malades l'existence d'une rectite congestive et œdémateuse; des fissurations, des rhagades en coup d'ongle sont fréquentes. Des cas de rectite hémorragique ont été signalés.

3. — *Formes cutanées:* on tend à l'heure actuelle à incriminer la carence en vitamine PP dans certains cas d'hydroa vacciniiforme dans les pigmentations cya-

notiques desquamantes, dans certaines lésions, etc..., même dans certains cas de prurit vulvaire, de séborrhée, d'acné.

3°) *Les formes frustes*: peuvent exister, caractérisées par un peu de fatigue, une constipation ou au contraire une diarrhée chronique; le critère thérapeutique permet de rattacher ces cas à leur véritable cause.

B) LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'avitaminose PP, comme toutes les maladies par carence, peut tenir soit à un apport insuffisant, soit à un déséquilibre métabolique.

Parmi les carences d'apport la première place revient à la nourriture exclusive — ou presque exclusive — au maïs, telle qu'on l'observe dans toutes les classes pauvres de certains pays. Mais là n'est pas l'unique cause; des épidémies de pellagre ont été observées au cours des famines (à l'occasion de la guerre civile espagnole par exemple). On a rapporté enfin des cas où la prescription d'un régime alimentaire trop sévère a eu pour conséquence une anicotinose (Ch. RICHET).

Malgré un apport alimentaire suffisant, un état carenciel peut exister lorsque le métabolisme est troublé. C'est avant tout les cas de certaines intoxications. Par

mi ces diétotoxiques l'alcool mérite une mention spéciale. Il semble que son action soit aussi néfaste que dans les cas de l'avitaminose B.

Bien plus rares sont les cas où une avitaminose nicotinique a été déterminée par une intervention sur le tube digestif (gastroctomie, gastro-entérostomie).

C) LA TENEUR DE L'ORGANISME CARENCE EN COENZYMES ET EN VITAMINE PP

On doit s'attendre a priori à une diminution nette de ces substances dans le sang et les tissus de l'animal carencé.

Or, les premiers résultats furent décevants. En effet, le sang du chien atteint de black-tongue et de l'homme atteint de pellagre possède une teneur normale en coenzymes I et II (KOHN, KLEIN et DANN 1939). D'autre part la nicotinamidémie se montre normale chez l'homme atteint de pellagre.

Pour ce qui est des organes, le rein, le cerveau, le pancréas montrent une teneur normale en ces enzymes et en vitamine PP, tant chez le chien atteint de black-tongue que chez le porc et chez l'homme pellagreu.

Par contre, le taux de ces substances est considérablement diminué dans le foie (jusqu'à 50 %) et dans les muscles squelettiques (jusqu'à 87 %).

Ce fait, si curieux, pourrait tenir à une « usure »

spécialement marquée des coenzymes hépatiques et musculaires au cours du métabolisme, ou bien, comme le pense LWOFF au fait que la teneur du sang et des organes en coenzymes I et II se maintient constante aux dépens des coenzymes hépatiques et musculaires. Il importe d'insister à ce propos sur le rôle important du foie dans le métabolisme de la nicotamide, rôle qui est illustré par l'hyponicotinamidémie au cours de l'insuffisance hépatique.

En somme, le taux des coenzymes et de la nicotamide du sang, du rein, du cerveau, n'est pas influencé par la carence. Celui du foie et du muscle, par contre, subit une baisse notable.

D) L'EXCRETION NICOTINIQUE URINAIRE

AU COURS DE LA CARENCE EN VITAMINE PP

Une diminution de l'excrétion des dérivés nicotiques dans l'avitaminose PP a déjà été constatée par VILTER, SPIES et MATHEWS, malgré les imperfections des techniques de dosage utilisées par ces auteurs. L'administration d'acide nicotinique à des sujets carencés aurait pour effet d'augmenter le taux de l'excrétion urinaire. FRASER, TOPPING et SEBRELL confirment ces données à l'aide du test *Shigella*.

C. LATASTE retrouve cette diminution de l'excrétion nicotinique urinaire dans les carences à l'aide du test *Proteus* chez l'homme, de même que SWAMINA-

THAN. Chez le cobaye HARRIS et RAYMOND aboutissent au même résultat.

Cependant, il faut insister sur l'excrétion urinaire considérable qui existe au début de la carence, les chiffres urinaires très bas n'apparaissant que vers la quatrième semaine. Chez le chien soumis au régime pellagrogène. Chez le rat, pour lequel l'amide nicotinique n'est pas une vitamine l'excrétion urinaire n'est pas influencée par un régime pellagrogène.

On retrouve des faits du même ordre chez l'homme. HULLTRUNG et STEITZ constatent une diminution notable de l'excrétion urinaire nicotinique chez des sujets normaux soumis au régime pellagrogène. HARRIS et RAYMOND rapportent des chiffres inférieurs à la normale dans deux cas de pellagre fruste. LWOFF et DUSI trouvent une excrétion nicotinique faible dans un cas de sprue, très faible dans un cas de pellagre.

Dans l'ensemble, on a l'impression que l'élimination urinaire continue à être normale ou subnormale pendant toute la période d'installation de la carence et que les chiffres bas n'apparaissent qu'aux stades très avancés de la maladie.

E) LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DE L'AVITAMINOSE PP

Grâce à l'amide nicotinique, le pronostic des avitaminoses PP a été transformé du tout au tout. On

conçoit donc que le diagnostic de ces états puisse avoir la plus grande importance et comporter une sanction thérapeutique immédiate.

L'examen clinique du sujet pourra fournir des indications utiles: l'association de troubles mentaux à des lésions de la muqueuse buccale évoque d'emblée la pellagre, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de l'association torpeur-stomatite aphtoïde.

L'enquête étiologique devra porter en premier lieu sur le régime alimentaire du sujet, on recherchera tout particulièrement une carence en protides animaux. Mais il ne faut jamais perdre de vue que malgré un apport alimentaire suffisant, la carence peut s'installer à la faveur d'une intoxication, en particulier d'un abus d'alcool. Les infections chroniques, la grossesse, le travail au soleil sont autant de causes favorisantes qu'il faudrait savoir dépister.

Malgré leur gros intérêt théorique, les tests biologiques ne sont que d'un faible secours pour la pratique courante. Certes, une nicotinamidémie inférieure à 0 mg.660 pour 100 cc. (test Proteus), une excrétion urinaire basse, un coefficient de Lataste élevé indiquent l'existence d'une carence et commandent l'administration de vitamine PP. Mais la nicotinamidémie peut être normale malgré l'existence indubitable d'une pellagre et l'excrétion des dérivés nicotiniques n'est troublée qu'aux stades avancés de la maladie. D'autre

part, les dosages de vitamines PP sont longs et délicats; ils exigent un outillage spécial et une compétence toute particulière de la part du manipulateur. On comprend que dans ces conditions LWOFF, lui-même, estime que les dosages doivent être réservés, à l'heure actuelle, à la recherche et que dans la pratique courante, ils doivent céder le pas à un traitement d'épreuve bien conduit.

Le traitement d'épreuve permet en effet d'être fixé rapidement et ne présente aucun inconvénient.

On prescrira 2-4 gr. de nicotamide à prendre en 4 à 8 jours, soit 500 mg. par jour chez un adulte. Si les troubles constatés relèvent d'une carence en vitamine PP, leur guérison doit être obtenue en 4-6 jours. Chez le nourrisson et l'enfant, la dose correspondante est de 7 mg. par kilo et par jour.

F) LE BESOIN QUANTITATIF EN VITAMINE PP

La question des quantités de nicotamide nécessaires pour la croissance et pour l'entretien a été étudiée chez le chien et chez l'homme.

Chez le *chien*, MARGOLIS, MARGOLIS et SMITH obtiennent la guérison de la black-tongue avec 0 mg. 50 par kilo et par jour. En administrant 0 mg. 2 par jour. l'amélioration des lésions buccales est lente, la reprise de l'état général normal tardive. Avec 0 mg. 10 par

kilo et par jour on n'obtient que la guérison des lésions buccales, le poids de l'animal continue à baisser.

BIRCH détermine la dose nécessaire d'amide nicotinique par une autre méthode: il guérit la black-tongue de ses animaux par trois injections de 10 mg. en trois jours et recherche ensuite la dose minima suffisante pour empêcher les rechutes. Dans ses expériences, la dose de 0 mg. 1 par kilo et par jour mettait les chiens à l'abri de tout nouvel incident pendant les douze semaines que dura le traitement.

Quant au besoin pour la croissance, les expériences de RHODS et MILLER démontrent qu'une ration de 200 cc. de lait de vache par jour est insuffisante, ce qui permet de supposer un minimum nécessaire supérieur à 0 mg. 6 par kilo et par jour. Ce besoin élevé pourrait s'expliquer par la croissance particulièrement rapide des chiens, rappelons que le poids du chien nouveau-né double en 9-10 jours.

Pour ce qui est de l'homme l'étude de l'excrétion urinaire ne peut donner aucun renseignement utile, puisqu'on ignore la signification de certains dérivés pyridiniques à azote pentavalent tels que la trigonelline, qui sont éliminés par cette voie.

L'étude du régime alimentaire est plus intéressante, mais il ne faut pas oublier que la teneur de bon nombre d'aliments végétaux en nicotamide, dosée après

hydrolyse, comporte une erreur par excès par rapport à leur valeur PP (KODICEK).

Chez le nourrisson la nicotamide apportée par le lait maternel suffit durant les sept premiers mois de la vie pour couvrir la ration de croissance.

Quant à la ration d'entretien de l'homme elle oscillerait entre 0,1 et 0,3 mg. par kilo et par jour. C'est en particulier ce qui résulte des études de GOLDBERGER et de ses collaborateurs sur les quantités de certains aliments (viande, lait, tomates, levure), nécessaires pour compléter le régime pellagrogène.

En raison des besoins très élevés en nicotamide de la première enfance et de la fréquence des carences à cet âge LWOFF se demande si le nourrisson ne bénéficierait pas de l'administration systématique de vitamine PP.

G) LA PROPHYLAXIE DE L'AVITAMINOSE PP

Nous avons vu précédemment qu'une carence en vitamine PP pouvait résulter non seulement d'un apport insuffisant, mais aussi d'une consommation exagérée (grossesse, travail musculaire intensif). Il ne faut pas perdre de vue que la nicotamide alimentaire est fournie sous forme de coenzymes, fixés eux-mêmes sur des substances protéiques. Une certaine hydrolyse est donc indispensable à une absorption correcte de l'amide nicotinique. Des troubles digestifs chroniques peu-

vent donc aboutir à une carence. On sait en effet, le rôle favorisant des troubles digestifs chroniques dans l'apparition de la pellagre (excès d'alcool) et l'aggravation de l'avitaminose qui résulte à son tour des troubles digestifs. Les observations de pellagre gastro-prive relèvent de la même cause. En Egypte, les troubles digestifs liés aux schistosomes et aux ankylostomes favoriseraient considérablement la pellagre (ABASSY).

Il ne suffit donc pas de fournir au sujet une quantité suffisante de vitamine PP sous forme alimentaire, mais il faudra se préoccuper également de la proportion de nicotamide alimentaire qui pourra être assimilée. Pour savoir si un régime est suffisant, les renseignements fournis par la clinique seront plus précieux que les données purement chimiques.

L'administration de vitamine PP aux nourrissons pourrait, en principe, se faire par voie indirecte, en enrichissant le lait maternel en vitamine PP. Mais cet enrichissement ne saurait jamais être très important, si bien qu'il vaut mieux avoir recours à l'administration de petites doses (0 mg. 1-0 mg. 2) par kilo et par jour, au nourrisson lui-même.

Chez l'enfant et chez l'adulte, la dose préventive sera 0 mg. 2 par kilo et par jour; on pourra la porter à 0 mg. 3 au cours de la grossesse et de l'allaitement.

L'administration de levure a l'avantage d'apporter

à côté de la vitamine PP, les vitamines du groupe B. Les meilleures formes sont la levure fraîche (en suspension dans du lait) et la levure desséchée dans le vide, à basse température. Les extraits de levure ne sont utilisables que s'ils sont obtenus par une hydrolyse prudente à basse température.

Des mesures de prophylaxie sociale peuvent être envisagées en période de restriction alimentaire, sous forme de distribution systématique de vitamine PP, mais elles ne sauraient être qu'un pis aller par rapport à la mise à la disposition de la population d'une alimentation suffisante et équilibrée

H) LE TRAITEMENT DES AVITAMINOSES PP

L'acide et l'amide nicotinique représentent entre les mains du médecin une arme puissante contre toutes les formes de l'anicotinose.

Les auteurs américains utilisent l'acide nicotinique. En France, on préfère employer la nicotamide, en raison des phénomènes subjectifs (chaleur, picotement) qu'entraîne l'administration d'acide β pyridine-carbonique.

Dans la pellagre, la dose à mettre en œuvre est de 1 gramme par jour pendant huit jours. De cette façon on obtient la guérison de tous les symptômes ainsi qu'un stockage de vitamine PP dans l'organisme carencé. Dans les cas aigus l'administration doit être

faite par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. La voie intra-veineuse n'offre aucun avantage car l'absorption est très rapide.

La dose curative est en gros de 14 mg. par kilo et par jour. On calculera la dose à faire aux enfants sur cette base.

Il y a tout intérêt à fractionner les doses pour diminuer l'excrétion qui suit une absorption massive.

Le pellagreu est en général polycarencé; on se trouvera donc bien de joindre les autres vitamines, notamment celles du groupe B, sous forme de levure

C'est à l'aide de la vitamine PP qu'il faut mener le traitement d'attaque, le régime alimentaire ne pouvant être efficace que lorsque l'amide nicotinique aura amélioré les troubles digestifs du malade.

Dans les formes mineures de l'avitaminose nicotinique la dose utilisée pourra être de moitié moindre, comme dans le traitement d'épreuve.

L'efficacité de cette thérapeutique est en général remarquable ; en quelques jours, des lésions bucco-pharyngées traînantes guérissent pour toujours; chez les pellagreu l'amélioration de tous les signes est foudroyante.

La nicotamide sera donc indiquée dans toutes les formes de la carence PP et à titre d'épreuve toutes les fois qu'on en suspecte une. Ses effets sont très ra-

pides et permettent de trancher une question diagnostique embarrassante bien plus facilement que le dosage chimique ou biologique de l'amide nicotinique dans les humeurs. L'innocuité des doses usuelles étant absolue, on peut sans hésiter manier l'amide nicotinique à la moindre suspicion de carence en vitamine PP.

En dehors des avitaminoses PP, l'emploi de l'amide nicotinique a été préconisé dans la « maladie des rayons » où son action serait très favorable, de même que dans les intoxications médicamenteuses et dans l'alcoolisme chronique.

CONCLUSIONS

Connus des chimistes depuis fort longtemps, l'acide β pyridine-carbonique et son amide possèdent une action vitaminique, dont la réalité a été démontrée par les savants américains.

Cette action vitaminique n'est pas rigoureusement spécifique; il s'agit plutôt d'une spécificité de groupe. des corps très voisins, ayant eux aussi une certain pouvoir anti-pellagreu.

Le rôle vitaminique de la nicotamide s'explique par le fait qu'elle rentre dans la constitution des coenzymes I et II et que certaines espèces (l'homme, le porc, le chien, le cobaye) ne peuvent en faire la synthèse.

Administré à l'homme normal, l'acide nicotinique a des effets vaso-moteurs qui lui font préférer la nicotamide.

L'amide et l'acide nicotinique sont très bien supportés par l'organisme animal.

Parmi les tissus, c'est dans le foie et le muscle qu'on en trouve le plus, le lait en est très pauvre; certains légumes, par contre, représentent une source appréciable de nicotamide.

La teneur normale du sang en amide nicotinique

est de 0 mg. 70-0 mg. 90 pour 100 cc ; des valeurs plus élevées peuvent exister ; au-dessous de 0,60 la nicotinamidémie est certainement pathologique. Dans l'insuffisance hépatique elle peut descendre jusqu'à 0,35. Sous l'action d'une injection sous-cutanée d'amide nicotinique le taux sanguin augmente très rapidement.

L'excrétion urinaire normale d'amide nicotinique est d'environ 4 mg. 5 par vingt-quatre heures.

A côté de la pellagre, les conditions alimentaires actuelles ont favorisé l'éclosion de toute une série de formes larvées ou monosymptomatiques de l'avitaminose PP que la clinique, l'étiologie et l'épreuve thérapeutique permettent de rattacher à leur véritable cause.

Au cours de l'avitaminose PP, seule l'amide nicotinique du foie et du muscle baisse ; celle du sang et des autres organes reste sans changement notable. L'excrétion urinaire d'amide nicotinique ne diminue qu'à la phase terminale de l'affection.

La prévention de l'anicotinosose ainsi que le traitement de la maladie une fois déclarée sont devenus faciles grâce à l'isolement de la vitamine PP.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
TANON

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ABBASSY. — Cité d'après SPIE, BEAN and STONE.
- AXELROD and ELVEHJEM. — *J. Biol. Chem.*, 1939, 131-77.
- BALLIF, LWOFF, QUERIDO, ORUSTEIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 903.
- BANDIER and HALD. — *Biochem. J.*, 1939, 33-264.
- BINCH. — *J. of Nutrition*, 1939, 17-281.
- BRICOURT. — Thèse Paris.
- CACHERA. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 472.
- CHEN, ROSE, ROBBINS. — *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 1938, 38-241.
- ELVEHJEM. — *Physiol. Rev.*, 1940, 20-249.
- ELVEHJEM, MADDEN, STRONG, WOOLEY. — *J. Biol. Chem.*, 1938, 256-208.
- EULER, SCHLENCK. — *Klin. Wschr.* 1939, 18-1109.
- FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET, LWOFF et QUERIDO. — *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1939, 63-1101.
- GOLDBERGER-TANNER. — *U. S. Publ. Health. Rep.* 1924, 39-87.
- GOLDBERGER, WHELLER, LILLIE, ROGERS. — *U. S. Publ. Rep.*, 1925, 43-1385.
- GOLDBERGER, SEBRELL. — *U. S. Publ. Health. Rep.* 1930, 45-3064.
- HUBER. — *Liebig's Annalen*, 1867, 141-271.
- Justin BESANÇON. — *Presse Médicale*, 1939, 341.
- Justin BESANÇON, LWOFF, QUERIDO et INBONA. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 663-1217.
- Justin BESANÇON et DECHAUME. — *Revue Stomatol.* 1941, 42-337.
- Justin BESANÇON, INBONA et PERGOLA. — *Sem. Hôp. Paris*, 1941, 795.
- Justin BESANÇON, MOUTIER, PERGOLA. — *Arch. Mal. Ap. Dig.*, 1941, 413.

KARRER, KELLER. — *Helv. Chim. Acta.* 1939, 21-463 et 1939, 32-1292.

KODICEK. — *Bioch. J.*, 1940, 34-712.

LATASTE. — *Bull. Soc. Path. exot.* 1939, 32-784.

LWOFF. — *Sem. Hôp. Paris*, 1941, 749.

LWOFF et QUERIDO. — *C. R. Soc. Biol.* 1938, 129-1039 et 1939, 130-1569.

LWOFF, QUERIDO, DIGONNET, Mlle GARNIER. — *C. R. Soc. Biol.* 1939, 131-900.

MARGOLIS, MARGOLIS and SMITH. — *J. of Nutrition* 1938, 16-541.

QUERIDO, ALBEAUX-FERNET, LWOFF. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131-182.

QUERIDO, LWOFF et LATASTE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 180-1580.

MOREL. — Cité d'après LWOFF.

RHOADS, MILLERS. — *J. of exp. Med.*, 1938, 67-273.

ROSENBLUM, JOLLIFE. — *J. Biol. Chem.*, 1940, 139-137.

SPIES, BEAN, ASHE. — *J. Am. Med. As.* 1939, 112-2414.

SPIES, BEAN and STONE. — *J. Am. Med. As.*, 1938, 111-584.

SPIES, WALKER and WOODS. — *J. Am. Med. As.* 1939, 113-1481.

STRAUSZ and Mc. DONALD. — *J. Med. Res.* 1938, 26-427 et 1939, 27-417.

SWAMINATHAN. — *Ind. J. Med. Res.*, 1938, 26-427 et 1939, 27-417.

VILLARET, Justin BESANÇON, INBONA. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, 619.

VILTER, BEAN, SPIES, MATHEWS. — *J. Biol. Chem.*, 1938, 125-85.

VILTER, VILTER and SPIES. — *J. Am. Med. Ass.*, 1939, 112-420.

R. FOULON, Imprimeur, 29, rue Deparcieux, PARIS XIV.

